

TRAITE COOPERATION EN MATIE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION
(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 mai 2000 (17.05.00)	Assistant Commissioner for Patents United States Patent and Trademark Office Box PCT Washington, D.C.20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Demande internationale no PCT/FR99/02066	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 569J PCT 390
Date du dépôt international (jour/mois/année) 30 août 1999 (30.08.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 31 août 1998 (31.08.98)
Déposant FORCEVILLE, Xavier etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

29 mars 2000 (29.03.00)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Christelle Croci no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

PHELIP, Bruno
Cabinet Harlé & Phélib
7, rue de Madrid
F-75008 Paris
FRANCE

17 MAR 2000

S36

Date d'expédition (jour/mois/année) 09 mars 2000 (09.03.00)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 569J PCT 390		AVIS IMPORTANT
Demande internationale no PCT/FR99/02066	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30 août 1999 (30.08.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 31 août 1998 (31.08.98)
Déposant FORCEVILLE, Xavier etc		

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:
AU,CN,EP,JP,KP,KR,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,
GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,
PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW
La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 09 mars 2000 (09.03.00) sous le numéro WO 00/12101

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé J. Zahra no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

6001
04/1763570
Translation
16C3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JUL 05 2001

TECH CENTER 1600/2900

1616

Applicant's or agent's file reference 569J PCT 390	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR99/02066	International filing date (day/month/year) 30 August 1999 (30.08.99)	Priority date (day/month/year) 31 August 1998 (31.08.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 33/04		
Applicant	FORCEVILLE, Xavier	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 8 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 March 2000 (29.03.00)	Date of completion of this report 29 November 2000 (29.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02066

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages 1-19, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages 1-22, filed with the letter of 02 September 2000 (02.09.2000)

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02066

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 1-7, 9-22 (part)

because:

the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 1-7, 9-22 (part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claims 1 to 7 and 9 to 22 concern a molecule defined in terms of the following parameter: molecule containing selenium, in an amount corresponding to a daily dose of about 2 to 80 mg of atomic selenium equivalent. The use of this parameter leads to a lack of clarity such that a complete, meaningful search is not possible. The search has therefore been made relative to the general spirit of the inventive concept, and refers to the molecule mentioned in the examples given in the description and in Claim 8.

The incomplete search report has thus been established for the compound disclosed in Claim 8 of the present application only, which is a dependent claim. It follows that there is in fact no claim for which a complete search report exists. PCT Rule 66.1(e) states that an opinion on novelty, inventive step or industrial applicability cannot be established for (parts of) claims which have not been searched. A complete analysis of the subject matter of the claims for novelty and inventive step is thus impossible.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/02066

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5, 7-8, 14-15, 18-20	YES
	Claims	1-4, 6, 9-13, 16-17, 21-22	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	5, 7-8, 14-15, 18-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The following documents are referred to:

D1: WO 96 30007

D2: ZIMMERMANN T. ET AL, MED KLIN, 1997, VOL. 92,
SUPPL. 3, PP. 3-4

D3: GARTNER R. ET AL, MED KLIN, 1997, VOL. 92,
SUPPL. 3, PP. 12-14

2. Novelty

2.1 It is not possible to assess in its entirety the subject matter of Claims 1 to 22 of the present application (see Section III). In order to accelerate the procedure, we have made a partial and speculative evaluation, based on the parts of the subject matter of the claims for which a search report has been established, in particular the compound disclosed in Claim 8, by using the documents in the search report.

2.2 **D1** discloses the use of a composition containing a seleno or mercapto derivative (p.5, lines 10 to 13; p. 15, lines 1 to 25; Claim 9), for treating severe systemic inflammatory response syndrome, septicaemia, conditions with high cytokine rates

(p. 16, line 1 to p. 18, line 6; p. 2, lines 20 to 24; p. 3, lines 1 to 11; Claims 12, 13, 27, 37 to 39).

The compositions also contain anti-oxidants (p. 19, line 22; Claim 22) as well as other anti-inflammatory therapeutic agents or immunosuppressants (p.21, lines 21 to 24; Claim 23). The compositions described in **D1** are administered parenterally, enterally or orally (p.19, line 20 to p. 29, line 9; Claim 14), in daily doses of 0.1 to 250 mg/kg (p.22, lines 11 to 19), or of 5mg to 17.5g per day (Claim 24).

The following calculation has been performed in order to compare the doses of the different compounds with those in document **D1**: to achieve a daily dose of 2 to 80 mg a day of atomic selenium equivalent, one must administer approx. 3.8 to 150 mg of 2-aminoselenazolin (molecular weight = 149; selenium atomic 79), and in order to achieve a dose of 0.025 to 1 mg/kg atomic selenium equivalent, one must administer approx. 0.045 to 1.9 mg/kg of 2-amino selenazolin.

Thus the subject matter of Claims 1 and 2 and dependent Claims 3 and 4, 6, 9 to 13 and Claim 16 and dependent Claims 17 and 21 and 22 appears to have been disclosed in document **D1**.

2.3 The subject matter of Claims 5, 7, 8, 14, 15 and 18 to 20 is novel relative to the documents cited in the search report (PCT Article 33(2)).

3. Inventive step

Dependent Claims 5, 7, 14, 15 and 18 to 20 do not contain any feature which, in combination with the features of any one of the claims to which they

refer, defines subject matter such as would satisfy the PCT requirements for inventive step. The reasons are as follows:

- 3.1 The subject matter of Claims 2 and 7 simply relates to an adjustment of the dose for continued treatment, based on the data of document **D1**, which to a person skilled in the art constitutes a normal technical measure.
- 3.2 To a person skilled in the art, the feature of Claim 5, establishing dosage in accordance with LD 50, is a method which is analogous and obvious in establishing the allowable dosage of the active principle. By applying it in the present case, the expert will achieve the same result as indicated in **D1**. No inventive step can therefore be attributed to the subject matter of Claim 5.
- 3.3 By combining **D1** with **D2** or **D3**, the expert will deduce that sodium selenite (**D2**, **D3**) should be used for the indications and in the dosages disclosed in **D1**. The subject matter of Claim 8 is therefore not inventive (PCT Article 33(3)).
- 3.4 The subject matter of claims 14, 15 and 18 to 20 is not considered inventive because **D1** suggests that selenium compounds can be used in combination with antiinflammatory agents, immunosuppressants or antioxidants. The expert is familiar with the indications for the compounds disclosed in Claims 14 and 15 and 18 to 20 and will use them, without exercising an inventive skill, to achieve the specific therapeutic effect produced by these drugs.

4. Industrial applicability

The subject matter of the present application is industrially applicable.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 569J PCT 390	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR99/02066	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30/08/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 31/08/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K33/04		
Déposant FORCEVILLE, Xavier et al.		

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 8 feuilles.</p>
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 29/03/2000	Date d'achèvement du présent rapport 29.11.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Greif, G N° de téléphone +49 89 2399 8659



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02066

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).) :

Description, pages:

1-19 version initiale

Revendications, N°:

1-22 recue(s) le 21/09/2000 avec la lettre du 02/09/2000

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, n°s :
- des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02066

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

l'ensemble de la demande internationale.
 les revendications n°s 1-7, 9-22 (partiels).

parce que :

la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 1-7, 9-22 (partiels) en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
 le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02066

d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 5, 7-8, 14-15, 18-20
	Non : Revendications 1-4, 6, 9-13, 16-17, 21-22
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 5, 7-8, 14-15, 18-20
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-22
	Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

Concernant le point III**Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

Les revendications 1-7 et 9-22 ont trait à une molécule qui est définie au moyen du paramètre suivant: molécule contenant du sélénium dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique. L'utilisation de ce paramètre mène à un manque de clarté est tel qu'une recherche significative complète était impossible. La recherche a donc été faite dans l'esprit général du concept inventif en se référant à la molécule mentionnée dans les exemples de la description et de la revendication 8.

Le rapport de recherche incomplet a donc été établi pour le composé divulgué seulement dans la revendication 8 de l'application présente, qui est une revendication dépendante. Il s'en suit qu'il n'y a en fait aucune revendication pour laquelle un rapport de recherche complet existe. Règle 66.1(e)PCT indique qu'une opinion quant à la nouveauté, activité inventive ou application industrielle ne peut être formulé concernant les (parties des) revendications qui n'ont pas été recherchées. Une analyse complète de l'objet des revendications concernant nouveauté et activité inventive est donc impossible.

Concernant le point V**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 96 30007

D2: ZIMMERMANN T ET AL, MED KLIN, 1997, Vol. 92, SUPPL 3, pp. 3-4

D3: GARTNER R. ET AL, MED KLIN, 1997, Vol. 92, SUPPL. 3, pp. 12-14

2. Nouveauté

- 2.1. Une évaluation complète de l'objet des revendications 1-22 de la présente demande n'est pas possible (voir point III). Pour accélérer le procédé, une évaluation partielle et spéculative, basée sur les parties de l'objet des

revendications pour lesquelles un rapport de recherche a été établie, notamment le composé divulgué dans la revendication 8, a été rédigée, en utilisant les documents présent dans le rapport de recherche.

2.2. **D1** divulgue l'utilisation d'une composition à base d'un dérivé séléno ou mercapto (p. 5, lignes 10-13; p. 15, lignes 1-25; revendication 9), pour le traitement de syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère, de septicémie, des conditions avec taux de cytokines élevées (p. 16, ligne 1 - p. 18, ligne 6; p. 2, lignes 20-24; p. 3, lignes 1-11; revendications 12, 13, 27, 37-39).

Les compositions contiennent aussi des anti-oxidants (p. 19, ligne 22; revendication 21) ainsi que d'autres agents thérapeutiques anti-inflammatoires ou immunosupresseurs (p. 21, lignes 21-24; revendication 23).

Les compositions décrites dans **D1** sont administrées par voie parentérale, entérale ou orale (p. 19, ligne 20 - p. 29, ligne 9; revendication 14), dans des doses quotidiennes de 0.1 à 250 mg/kg (p. 22, lignes 11-19), ou de 5 mg à 17.5 g par jour (revendication 24).

Pour comparer les dosages des différents composés ceux dans le document **D1**, le calcul suivant a été fait: Pour arriver à une dose quotidienne de 2-80 mg par jour d'équivalent sélénum atomique, on devrait administrer approx. 3.8-150 mg par jour de 2-amino-sélénumazoline, (poids moléculaire = 149; poids atomique du sélénum 79), et pour arriver à une dose de 0.025-1 mg/kg d'équivalent sélénum atomique, on devrait administrer approx. 0.045-1.9 mg/kg de 2-amino-sélénumazoline.

L'objet des revendications 1 et 2 et revendications dépendantes 3-4, 6, 9-13 ainsi que revendication 16 et revendications dépendantes 17 et 21-22 parait donc d'être divulgué dans le document **D1**.

2.3. L'objet des revendications 5, 7, 8, 14, 15, et 18-20 est nouveau par rapport aux documents cités dans le rapport de recherche (Art. 33(2) PCT).

3. Activité inventive

Les revendications dépendantes 5, 7, 14, 15 et 18-20 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux

exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive, et ce pour les raisons suivantes:

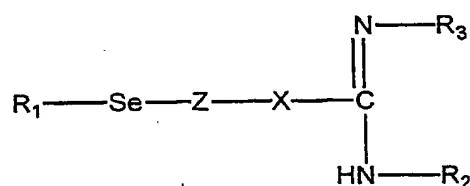
- 3.1. L'objet des revendication 2 et 7 est une simple adaptation du dosage pour la continuation du traitement, basés sur les données du document **D1**, qui représente une démarche technique normale pour la personne du métier.
- 3.2. Le caractéristique de la revendication 5, établir les dosages selon la DL 50, est une méthode analogue et évidente pour la personne du métier pour déterminer un dosage tolérable d'un principe actif. Dans le cas présent, en l'utilisant, l'expert arrivera au même résultat indiqué dans **D1**. Aucune activité inventive peut donc être accordé pour l'objet de la revendication 5.
- 3.3. En combinant **D1** avec **D2** ou **D3**, l'expert aura une indication d'utiliser le sélénite de sodium (**D2, D3**) pour les indications et aux dosages divulgués dans **D1**. L'objet de la revendication 8 n'est donc pas inventif (Art. 33(3) PCT).
- 3.4. L'objet des revendications 14, 15 et 18-20 n'est pas considéré comme inventif parce que **D1** suggère que les composés séléniques peuvent être utilisés en combinaison avec des agents antiinflammatoires, immunesuppressants, ou antioxydants. L'expert est familier avec les indications des composés divulgués dans les revendications 14-15 et 18-20 et les utilisera, sans l'exercice d'activité inventive, s'il désire obtenir un effet thérapeutique particulier produit par ces médicaments.

4. Applicabilité industrielle

L'objet des revendications de la présente demande est susceptible d'application industrielle.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines, à l'exception d'une molécule de formule



dans laquelle :

15 R_1 est H, alkyle, alcényle, phényle, alkylène, alcénylène ou phénylalkylène ou un dérivé substitué de celui-ci; lorsque R_1 est alkylène ou alcénylène, R_1 peut être lié au groupe amidino, à Z ou à X pour former un cycle hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons, à condition que lorsque 20 R_1 est lié au groupe Z, Z soit un alkylène ou un alcénylène ou un dérivé substitué de celui-ci, et, lorsque R_1 est lié au groupe X, le groupe X représente CR_5 ou N;

25 R_2 et R_3 sont indépendamment H, un alkyle inférieur, un alcényle, un alkylène, un alcénylène, un amino, un phényle ou un phénylalkylène, ou un dérivé substitué de celui-ci; lorsque R_2 est alkylène ou alcénylène, R_2 peut être facultativement lié au groupe imino N localisé de manière adjacente à l'atome de carbone du groupe amidino pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons;

30 Z représente un groupe alkylène, alcénylène, cycloalkylène ou cycloalcénylène ou un dérivé substitué de celui-ci;

lorsque R_2 ou R_3 représente un alkylène ou un alcényle, R_2 ou R_3 peut être facultativement lié au groupe Z adjacent pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant des atomes d'azote et de carbone et au plus un atome d'oxygène ou de soufre, à condition que ce groupe hétérocyclique soit facultativement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy, un halo, un hydroxy ou un amino;

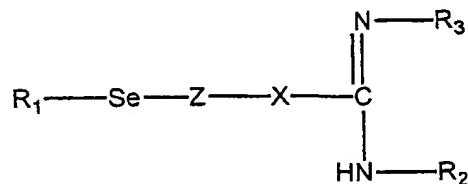
X représente N, NR_4 , O, CR_5 ou CR_4R_5 ;

R_4 représente H, ou un groupe alkyle, thioalkylène ou thioesteralkylène ;

R_5 représente H ou un groupe alkyle, alkylène, alcényle, thioalkylène, thioesteralkylène, amino ou carboxyle ; et

lorsque R_4 représente un groupe alkylène, alcényle, thioalkylène ou thioesteralkylène, R_4 peut être facultativement lié au groupe R_2 ou R_3 pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant des atomes d'azote et de carbone et au plus un atome d'oxygène ou de soufre, à condition que R_2 et R_3 représentent indépendamment un groupe alkylène, alcényle, amino, phényle, phénylalkylène ou un dérivé substitué de celui-ci dans lequel le dérivé substitué est un groupe alkyle inférieur ou halo.

2. Utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne de 2 à 80 mg environ d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, au début du traitement, puis à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique, à l'exception d'une molécule de formule



dans laquelle :

R₁ est H, alkyle, alcényle, phényle, alkylène, alcénylène ou phénylalkylène ou un dérivé substitué de celui-ci;

5 lorsque R₁ est alkylène ou alcénylène, R₁ peut être lié au groupe amidino, à Z ou à X pour former un cycle hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons, à condition que lorsque R₁ est lié au groupe Z, Z soit un alkylène ou un alcénylène ou un dérivé substitué de celui-ci, et, lorsque R₁ est lié au groupe X, le groupe X représente CR₅ ou N;

R₂ et R₃ sont indépendamment H, un alkyle inférieur, un alcényle, un alkylène, un alcénylène, un amino, un phényle ou un phénylalkylène, ou un dérivé substitué de celui-ci;

15 lorsque R₂ est alkylène ou alcénylène, R₂ peut être facultativement lié au groupe imino N localisé de manière adjacente à l'atome de carbone du groupe amidino pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons;

20 Z représente un groupe alkylène, alcénylène, cycloalkylène ou cycloalcénylène ou un dérivé substitué de celui-ci;

lorsque R₂ ou R₃ représente un alkylène ou un alcénylène, R₂ ou R₃ peut être facultativement lié au groupe Z adjacent pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant des atomes d'azote et de carbone et au plus un atome 25 d'oxygène ou de soufre, à condition que ce groupe hétérocyclique soit facultativement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy, un halo, un hydroxy ou un amino;

X représente N, NR₄, O, CR₅ ou CR₄R₅;

30 R₄ représente H, ou un groupe alkyle, thioalkylène ou thioesteralkylène ;

R₅ représente H ou un groupe alkyle, alkylène, alcénylène, thioalkylène, thioesteralkylène, amino ou carboxyle ; et

lorsque R₄ représente un groupe alkylène, alcénylène, 35 thioalkylène ou thioesteralkylène, R₄ peut être facultativement lié au groupe R₂ ou R₃ pour former un cycle hétérocyclique à

5 ou 6 chaînons comprenant des atomes d'azote et de carbone et au plus un atome d'oxygène ou de soufre, à condition que R₂ et R₃ représentent indépendamment un groupe alkylène, alcényle, amino, phényle, phénylalkylène 5 ou un dérivé substitué de celui-ci dans lequel le dérivé substitué est un groupe alkyle inférieur ou halo dans la suite du traitement.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 dans laquelle le médicament est destiné au traitement d'états 10 infectieux aigus sévères, tels que des péritonites, des pneumopathies, des méningites et des septicémies bactériennes en état de choc septique.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 pour le traitement d'états infectieux sévères qu'ils soient d'origine 15 bactérienne, parasitaire, fongique ou virale et, de façon générale, toute affection s'accompagnant d'une réaction immuno-inflammatoire importante avec notamment élévation des cytokines circulantes, mais aussi plus localisée telle la polyarthrite rhumatoïde en poussée.

20 5. Utilisation du médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement de l'homme ou de l'animal, les doses par kg étant, chez l'animal, modulées selon la dose létale 50% (DL 50) de l'espèce par rapport à celle de l'espèce humaine.

25 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne de 2 à 80 mg environ d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, durant le premier jour et éventuellement le deuxième, 30 le troisième et le quatrième jour du traitement.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg 35 d'équivalent sélénium atomique, pendant de 1 à 20 jours durant la suite du traitement.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes selon laquelle une des molécules contenant du sélénium est le sélénite de sodium.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 précédentes dans laquelle plusieurs molécules contenant du sélénium sont utilisées simultanément pour moduler plus précisément différents compartiments de la réaction inflammatoire systémique.

10. Utilisation selon la revendication 9 dans laquelle lesdites molécules sont une ou plusieurs des molécules suivantes: un sel de sélénium, tel qu'un sélénite ou un sélénate du sélénium minéral, ou un sélénium organique, par exemple sélénocystéine, sélénométhionine, sélénodiglutathion, sélénométhyl sélénocystéine, diméthyl 15 sélinoxyde, sélénocystamine, des levures sélénierées ou des dérivés de synthèse chimique contenant un ou plusieurs atomes de sélénium, la molécule préférée étant le sélénite de sodium.

11. Utilisation selon l'une quelconque des 20 revendications précédentes caractérisée en ce que le médicament est sous une forme administrable par voie parentérale, de préférence intraveineuse, et également sous-cutanée, intramusculaire ainsi que intrapéritonéale, entérale ou orale, et avantageusement sous une forme pharmaceutique injectable ou perfusable ou à administration 25 entérale.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament contient au moins un composé associé non 30 sélénier inhibiteur, ou diminuant les conséquences, du métabolisme oxydatif ou inhibiteur de la réaction inflammatoire.

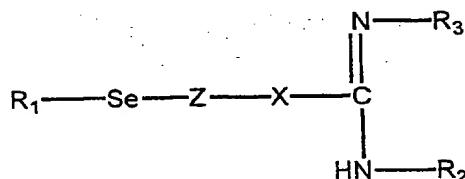
13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé associé non sélénier inhibiteur du 35 métabolisme oxydatif est choisi parmi un précurseur du

glutathion, un chélateur du fer, un chélateur du cuivre, du cuivre, ou du zinc, la vitamine E et éventuellement la vitamine C.

14. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la réaction inflammatoire est l'or.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament contient un oligo-élément essentiel autre que le sélénium ou ceux énoncés précédemment (Cu, Zn).

16. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de molécule(s) contenant du sélénium correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, et des excipients pharmaceutiquement compatibles, à l'exception d'une molécule de formule



20 dans laquelle :

R₁ est H, alkyle, alcényle, phényle, alkylène, alcénylène ou phénylalkylène ou un dérivé substitué de celui-ci; lorsque R₁ est alkylène ou alcénylène, R₁ peut être lié au groupe amidino, à Z ou à X pour former un cycle hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons, à condition que lorsque R₁ est lié au groupe Z, Z soit un alkylène ou un alcénylène ou un dérivé substitué de celui-ci, et, lorsque R₁ est lié au groupe X, le groupe X représente CR₅ ou N;

30 R₂ et R₃ sont indépendamment H, un alkyle inférieur, un alcényle, un alkylène, un alcénylène, un amino, un phényle ou un phénylalkylène, ou un dérivé substitué de celui-ci; lorsque R₂ est alkylène ou alcénylène, R₂ peut être facultativement lié au groupe imino N localisé de manière

adjacente à l'atome de carbone du groupe amidino pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons;

5 Z représente un groupe alkylène, alcényle, cycloalkylène ou cycloalcényle ou un dérivé substitué de celui-ci;

lorsque R₂ ou R₃ représente un alkylène ou un alcényle, R₂ ou R₃ peut être facultativement lié au groupe Z adjacent pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant des atomes d'azote et de carbone et au plus un atome 10 d'oxygène ou de soufre, à condition que ce groupe hétérocyclique soit facultativement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy, un halo, un hydroxy ou un amino;

X représente N, NR₄, O, CR₅ ou CR₄, R₅;

15 R₄ représente H, ou un groupe alkyle, thioalkylène ou thioesteralkylène ;

R₅ représente H ou un groupe alkyle, alkylène, alcényle, thioalkylène, thioesteralkylène, amino ou carboxyle ; et

lorsque R₄ représente un groupe alkylène, alcényle, 20 thioalkylène ou thioesteralkylène, R₄ peut être facultativement lié au groupe R₂ ou R₃ pour former un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant des atomes d'azote et de carbone et au plus un atome d'oxygène ou de soufre, à condition que R₂ et R₃ représentent indépendamment un 25 groupe alkylène, alcényle, amino, phényle, phénylalkylène ou un dérivé substitué de celui-ci dans lequel le dérivé substitué est un groupe alkyle inférieur ou halo.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé 30 associé non sélénié inhibiteur ou diminuant les conséquences du métabolisme oxydatif ou inhibiteur de la réaction inflammatoire.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce que le composé associé non sélénié 35 est choisi parmi la vitamine E et éventuellement la vitamine

C, un précurseur du glutathion, un chélateur du fer, un chélateur du cuivre, du cuivre, ou du zinc.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la 5 réaction inflammatoire est de l'or.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, caractérisée en ce qu'elle contient un oligo-élément essentiel autre que le sélénium ou ceux cités précédemment (Zn, Cu).

10 21. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme injectable, perfusible, à administration parentérale, préférentiellement intraveineuse (également sous-cutanée ou intramusculaire), mais aussi 15 intrapéritonéale, entérale ou orale.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 21, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une perfusion comprenant entre environ 1,3 et 800 mg d'équivalent sélénium atomique par litre.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 569J PCT 390	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/ 02066	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30/08/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)) 31/08/1998
Déposant FORCEVILLE, Xavier et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuillets.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

COMPOSITION CONTENANT DU SELENIUM POUR LE TRAITEMENT DE PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE REPONSE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE (SIRS)

5. En ce qui concerne l'abrévégé,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrévégé est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n° 5 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque: Bien que la revendication 5 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. Les revendications n° 1-7, 9-22 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant

Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-7, 9-22

Les revendications 1-7 et 9-22 présentes ont trait à une molécule définie au moyen du paramètre suivant: molécule contenant du sélénium dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique.

L'utilisation de ce paramètre est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer le paramètre que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été faite dans l'esprit général du concept inventif en se référant à la molécule mentionnée dans les exemples de la description et de la revendication 8.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche internationale No
PCT/FR 99/02066

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K33/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ZIMMERMANN T ET AL: "Selensubstitution bei Sepsispatienten. Eine prospektiv randomisierte Studie." MED KLIN, SEP 15 1997, 92 SUPPL 3 P3-4, XP002105157 GERMANY cité dans la demande abrégé	1-22
X	GARTNER R. ET AL: "SELENSUBSTITUTION BEI SEPSISPATIENTEN" MEDIZINISCHE KLINIK(MED. KLIN.), 92/SUPPL. 3 (12-14), XP002105158 Germany cité dans la demande abrégé	1-22

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

• Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/02066

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>BORNER J ET AL: "Selensubstitution bei schweren entzündlichen chirurgischen Krankheitsbildern sowie Verbrennungen und Verbrühungen im Kindesalter." MED KLIN, SEP 15 1997, 92 SUPPL 3 P17-9, XP002105159 GERMANY cité dans la demande abrégé</p> <p>—</p> <p>WO 96 30007 A (CHILDRENS HOSP MEDICAL CENTER) 3 octobre 1996 (1996-10-03) cité dans la demande revendications</p> <p>—</p>	1-22
A		1-22

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Bande Internationale No

PCT/FR 99/02066

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9630007	A	03-10-1996	US 5674907 A	07-10-1997
			US 5929063 A	27-07-1999
			AU 695307 B	13-08-1998
			AU 5319196 A	16-10-1996
			AU 9238198 A	14-01-1999
			BR 9607951 A	01-06-1999
			CA 2214601 A	03-10-1996
			CN 1181700 A	13-05-1998
			CZ 9702934 A	18-02-1998
			EP 0814792 A	07-01-1998
			HU 9801698 A	30-11-1998
			JP 11502847 T	09-03-1999
			NZ 305228 A	28-01-1999
			US 5985917 A	16-11-1999
			US 5952385 A	14-09-1999



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 33/04		A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/12101 (43) Date de publication internationale: 9 mars 2000 (09.03.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02066</p> <p>(22) Date de dépôt international: 30 août 1999 (30.08.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/10889 31 août 1998 (31.08.98) FR</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: FORCEVILLE, Xavier [FR/FR]; 12, rue de Champagne, F-77860 Saint Germain sur Morin (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et</p> <p>(75) Inventeur/Déposant (US seulement): VITOUX, Dominique [FR/FR]; 14, rue Friant, F-75014 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PHELIP, Bruno; Cabinet Harlé & Phélib, 7, rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i></p>	
<p>(54) Title: USE OF SELENIUM FOR TREATING PATIENTS SUFFERING FROM SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS), AND COMPOSITION FOR IMPLEMENTING SAID TREATMENT</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DU SELENIUM POUR LE TRAITEMENT DE PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE REONSE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE (SIRS), ET COMPOSITION POUR LA MISE EN OEUVRE DU TRAITEMENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of at least a molecule containing selenium, in an amount corresponding to a daily dose of about 2 to 40 mg, even 80 mg of atomic selenium equivalent, on its own or combined with other synergistic molecules for controlling oxidative stress and excessive inflammatory reaction: zinc, vitamin E, vitamin C, iron binder, glutathione precursor, copper and/or copper input binder, for preparing a medicine for treating severe systemic inflammatory response syndrome, in particular any acute infectious condition endangering the patient's life whether of bacterial, parasitic, fungal or viral origin, and any condition corresponding to a severe onset of inflammatory pathology bringing about an exacerbation of cytokine secretion. The invention is applicable in human and veterinary medicine.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg, voire 80 mg d'équivalent sélénium atomique, seule ou associée à d'autres molécules synergiques dans le contrôle d'un stress oxydatif et d'une réaction inflammatoire excessive: zinc, vitamine E, vitamine C, chélateur du fer, précurseur du glutathion, chélateur du cuivre puis et/ou apport de cuivre, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère, en particulier tout état infectieux aigu sévère mettant en jeu la vie du patient qu'il soit d'origine bactérienne, parasitaire, fongique ou virale, ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines. Application en médecine humaine et vétérinaire.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Utilisation du sélénium pour le traitement de
patients atteints d'un syndrome de réponse
inflammatoire systémique (SIRS), et composition pour
la mise en oeuvre du traitement**

5

La présente invention est relative à l'utilisation du sélénium pour le traitement de patients atteints d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Elle est en outre relative à une composition pour la mise 10 en oeuvre de ce traitement.

Le rôle du sélénium, en tant qu'oligo-élément intervenant dans de nombreuses réactions de l'organisme, est largement reconnu.

Ainsi, cet élément joue un rôle majeur dans le système 15 antioxydant intracellulaire, en tant que composant de la glutathione peroxydase notamment. De plus, le sélénium semble jouer un rôle direct dans la régulation du processus inflammatoire.

Depuis les années 1970, la déficience en sélénium a été 20 associée avec des cardiomyopathies sévères, en particulier trouvées dans des populations vivant dans des régions de Chine déficientes en sélénium. L'efficacité du sélénite de sodium sous forme orale, aussi bien d'un point de vue prophylactique que curatif vis-à-vis de ces maladies a été 25 décrite.

Le rôle du sélénium dans des situations de stress oxydatif intense a été montré.

VITOUX et al. (1996, Therapeutic Uses of trace elements, Neve et al. ed., Plenum Press, New York, 127-131) 30 ont relevé que la concentration en sélénium plasmatique diminue de manière importante chez les patients admis dans des unités de soins intensifs et présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Néanmoins, aucune indication n'est donnée quant à 35 l'utilisation du sélénium pour traiter de tels patients.

5 **ZIMMERMANN et al.** (1997, *Medizinische Klinik*, 92, 3-4 suppl. III) ont décrit de manière peu précise les résultats d'une étude sur l'effet du sélénite de sodium chez des patients atteints du syndrome de réponse inflammatoire systémique. Dans cette étude, les patients reçoivent tout d'abord une injection de 1000 µg de sélénite de sodium, puis 1000 µg de sélénite de sodium par jour par perfusion continue pendant vingt huit jours. Les auteurs considèrent comme optimale la dose de sélénium administrée.

10 Néanmoins aucune indication n'est donnée quant à la pathologie des patients traités. Il est simplement indiqué que ce sont des patients atteints de SIRS, dont certains avec une défaillance d'organe d'importance mal précisée. En outre, 15 **ZIMMERMANN et al.** mentionnent que le groupe témoin présente une mortalité de 40%, ce qui est un chiffre important, au regard du type de patient traité et de la valeur de l'indice de gravité mentionné. Ces chiffres sont donc peu crédibles et, de plus, sont discordants avec les autres données générales de cet article. Il n'était donc pas possible 20 de déduire de cet article quelles pathologies pouvaient être traitées par le sélénium.

25 **GARTNER et al.** (*Med. Klinik*, 1997, vol. 92, Suppl. 3, pp.12-14) décrit les résultats d'une étude clinique dans laquelle des patients atteints du syndrome de réponse inflammatoire systémique ont reçu par rapport aux témoins une dose additionnelle respectivement de 500 µg, 250 µg et 125 µg de sélénite de sodium, à raison d'une dose par jour pendant 3 jours.

30 **BORNER et al.** (*Med. Klinik*, 1997, vol. 92, Suppl.3, pp.17-19) décrit une étude clinique chez 34 enfants âgés de 1 à 16 ans affectés de maladies inflammatoires chirurgicales, telles que des brûlures étendues. L'apport exogène de sélénium est réalisé à raison de 200 µg de sélénium pentahydrate chez les patients d'un poids inférieur à 15 kg, 35 d'environ 500 µg chez des patients ayant un poids compris

entre 15 et 30 kg et d'environ 1000 µg chez des patients ayant un poids supérieur à 30 kg.

Les faibles doses de sélénium administrées aux patients inclus dans les études cliniques décrites par ZIMMERMANN, 5 GARTNER et BORNER se justifient par les nombreux préjugés existant à l'encontre de la mise en œuvre de doses plus fortes, dont il était généralement admis qu'elles étaient toxiques et présentaient des risques pour la vie du patient.

La demande PCT N° WO 96/30007 concerne l'utilisation 10 de dérivés mercapto et séléno comme inhibiteurs de l'enzyme synthase de l'oxyde nitrique ou NO synthase. Ce document décrit uniquement l'activité d'inhibition *in vitro* de cette enzyme, de tels résultats ne pouvant pas être transposés par l'homme du métier afin de prévoir l'activité *in vivo* de tels 15 composés, ni à fortiori les doses auxquelles ces composés seraient actifs *in vivo*.

D'autres études décrivant l'effet du sélénium sur diverses pathologies ont été publiées. Ainsi l'article de YA-JUN HU et al. (1997, Biological Trace Element Research, 56, 20 331-341) décrit l'utilisation du sélénium pour réduire la toxicité d'un produit anticancéreux, le cisplatine, chez des patients cancéreux. Les patients sont traités à des doses de 4 mg par jour de sélénium, sous forme kappa-sélénocarraghénane, par voie orale.

25 Certaines de ces études présentent des résultats discordants et obtenus sur des bases expérimentales peu convaincantes.

Ainsi, l'homme du métier était confronté à un grand 30 nombre de documents indiquant que le sélénium pouvait être utilisé dans diverses pathologies, sans pour autant avoir de réelles certitudes quant à l'effet de cet oligo-élément, considéré comme toxique et pro-oxydant aux posologies utilisées dans certaines situations de stress oxydatif.

Or certaines pathologies relevant d'un syndrome de 35 réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont responsables

d'une mortalité assez importante, principalement dans les unités de soins intensifs, et de défaillances viscérales sévères pouvant nécessiter des thérapeutiques de suppléance lourdes.

5 Il était donc nécessaire de mettre au point un traitement permettant de réduire cette mortalité et de réduire l'importance des défaillances viscérales associées.

10 Mais les patients présentant un syndrome de type SIRS sont des patients dans un état d'affaiblissement important, consécutif à une situation de stress oxydatif, et qui sont considérés comme peu susceptibles de résister à des doses de sélénium réputées comme toxiques, et de plus pro-oxydantes en elles-mêmes.

15 De ce fait, il n'était pas possible pour l'homme du métier d'extrapoler les résultats obtenus sur des patients présentant d'autres pathologies, aux patients présentant un syndrome de type SIRS et d'utiliser des doses de sélénium considérées comme toxiques et pro-oxydantes dans une situation de stress oxydatif.

20 La présente invention a montré qu'il était possible de réduire la mortalité et l'importance des défaillances viscérales notamment rénale, respiratoire, hématologique (coagulation), cardio-vasculaire, hépatique, gastro-intestinale et neurologique relevant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) en utilisant des doses de sélénium importantes, au regard de celles généralement considérées comme toxiques par l'homme du métier.

25 Il a été ainsi montré que l'on obtenait une grande efficacité dans le traitement des syndromes de type SIRS en traitant les patients par un médicament contenant durant les premiers jours du traitement une forte dose de sélénium, puis en abaissant cette dose, dans la suite du traitement.

30 La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à

80 mg, et préférentiellement 4 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sévère, ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines. Correspond notamment à cette définition tout état infectieux aigu sévère, que l'infection soit d'origine bactérienne, fongique, virale ou parasitaire.

10 Une dose de 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique correspond à une dose de 0,025 à 1 mg/kg, qui est l'intervalle de dose préférentiel, chez l'homme ou l'animal. L'administration de telles doses implique un suivi clinique rigoureux.

15 Selon la présente invention on entend par syndrome de réponse inflammatoire systémique, ou SIRS, toute pathologie répondant à la définition donnée par BONE et al en 1992 lors de la conférence de normalisation de l'ACCP/SCCM (BONE et al, 1992, Chest, 101, 1644-1655).

20 L'invention est applicable en médecine humaine et vétérinaire.

De manière générale, le médicament administré lors de la phase initiale du traitement, préférentiellement le premier ou les quatre premiers jours du traitement, comprend une 25 quantité de la molécule contenant du sélénium capable de réduire drastiquement l'état inflammatoire du patient durant cette phase initiale du traitement. Durant cette période particulièrement, le médicament est adapté pour l'administration d'une quantité de la ou des molécules 30 contenant du sélénium suffisante pour maintenir l'état inflammatoire du patient ou de l'animal au-dessous d'un certain seuil. Ainsi, les quantités de la ou des molécules contenant du sélénium administrées quotidiennement peuvent être adaptées à la situation inflammatoire propre à chaque

patient, le niveau de la réponse inflammatoire pouvant être vérifié pour chaque patient tout au long du traitement.

Par exemple, le niveau de l'état inflammatoire peut être évalué par la quantification de différentes cytokines dans le plasma, préférentiellement de l'IL-6 qui est le témoin considéré actuellement comme le plus fiable de l'importance d'une situation inflammatoire, mais aussi du TNF- α ou encore de l'IL-1

On évaluera préférentiellement la quantité d'interleukine-6 présente dans le sérum ou le plasma, par exemple, par un test de type ELISA tel que celui commercialisé par la Société MEDGENIX (Belgique).

La dose quotidienne de la ou des molécules contenant du sélénium sera adaptée de telle manière à maintenir un niveau d'interleukine-6 circulante inférieur d'au moins 30%, avantageusement d'au moins 40%, et de manière tout à fait préférée d'au moins 50% inférieur à la quantité d'interleukine-6 évaluée juste avant le traitement par une composition pharmaceutique selon l'invention. Ces valeurs sont données à titre indicatif et pourront varier selon la pathologie et, pour l'animal, selon l'espèce, en fonction des résultats cliniques obtenus avec la modulation de la réaction inflammatoire. Pour le suivi des taux d'interleukine-6 chez des patients dans une situation inflammatoire aiguë, l'homme du métier pourra avantageusement se référer à l'article de REINHART K. et al. (1996, crit. Care Med. Vol.24, n°5, pages 733-742).

Pour la quantification du taux de TNF- α circulant, l'homme du métier pourra se référer au test ELISA décrit par ENGELBERTS I. et al. (1991, Lancet, Vol. 338, pages 515-516).

La quantification d'IL-1 sérique ou plasmatique sera réalisée conformément à la technique décrite par MUÑOZ C. et al. (1991, Eur. J. Immunol. vol.21, pages 2177-2184).

Le niveau de l'état de stress oxydatif d'un patient peut également être évalué par le test TBA-RS.

Enfin, le niveau des substances réactives à l'oxygène (ROS) constitue également un bon indicateur de l'état inflammatoire du patient dont la mesure peut être réalisée, par exemple, selon la technique décrite par FUKUYAMA N. 5 (1997, vol. 22 (5), pages 771-774).

Il s'agit d'un test de mesure des concentrations des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS), présentes à forte concentration, par exemple supérieure à 4 µ/mol/litre chez les patients dans une situation inflammatoire 10 aiguë, cette valeur étant donnée à titre indicatif.

Pour mettre en oeuvre la mesure de la concentration des TBARS, l'homme du métier se référera avantageusement à l'article de GOODE H.F. et al. (1995, Critical Care Medicine, vol.28, n°4, pages 646-651).

15 Le niveau des peroxynitrites peut être apprécié par le dosage de la nitrotyrosine, voir « Quantitation of protein-band 3-nitrotyrosine and 3,4-dihydroxyphénylanine by high-performance liquid chromatography with electrochemical array detection » (HENSLEY K. Analytical Biochemistry 251, pages 20 187-195, 1997).

Le niveau de l'état inflammatoire du patient peut aussi être apprécié par une mesure de l'état de résistance à l'apoptose des polynucléaires, qui est un marqueur proposé de l'activation pro-inflammatoire de ces polynucléaires.

25 Pour effectuer cette mesure, l'homme du métier pourra se référer avantageusement à la technique décrite par MARTIN S.J. et al. (1996, Cell, vol. 82, page 349-352).

Le suivi de la situation inflammatoire du patient durant 30 le traitement par une composition pharmaceutique selon l'invention peut également être effectué par une mesure de l'état d'activation du métabolisme oxydatif des polynucléaires neutrophiles, telle qu'une mesure par chimiluminescence comme décrit par exemple par ALLEN R.C. et al. (1986, Meth. Enzymol., vol.133, pages 449-493).

De manière préférentielle, le médicament correspondant à une dose quotidienne de 2 à 80 mg, et préférentiellement de 4 à 40 mg, d'équivalent sélénium atomique, est administré durant une courte période de temps, au début du traitement, 5 la suite du traitement pouvant être mise en oeuvre avec des doses moins importantes de sélénium.

En conséquence, la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium, pour le traitement du SIRS dans une quantité correspondant à 10 une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique, au début du traitement, puis à une dose quotidienne de 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique environ, dans la suite du traitement.

Selon un autre aspect, durant la période initiale du 15 traitement, des doses, modulées selon la réaction inflammatoire, croissantes ou décroissantes de la ou des molécules contenant du sélénium, peuvent être administrées de manière à maintenir l'état inflammatoire du patient ou de l'animal au-dessous d'un certain niveau, et à un certain 20 niveau, qui peut être vérifié à l'aide de l'une des techniques décrites précédemment. La ou les molécules contenant du sélénium peuvent ainsi être administrées à des doses quotidiennes variables et modulables durant la journée en fonction du contrôle de la réaction inflammatoire et du stress oxydatif allant de 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique, 25 soit de 0,025 mg/kg à 1 mg/kg d'équivalent sélénium atomique.

De manière préférentielle, un tel médicament est destiné au traitement des états de chocs septiques tels que 30 périctonites, pneumopathies, méningites ou des septicémies bactériennes et, de manière plus générale, tout état inférieur aigu sévère mettant en jeu la vie du patient, que l'infection soit d'origine bactérienne, fongique, virale ou parasitaire.

Il est aussi destiné de manière générale au traitement 35 de patients ayant une réaction immuno-inflammatoire sévère,

liée à une pancréatite, une brûlure étendue, un polytraumatisme, une septicémie de quelque nature que ce soit, notamment bactérienne, mais aussi dans le cadre des états parasitaires fongiques ou viraux sévères, une 5 intervention chirurgicale lourde, une intervention chirurgicale avec clampage (ischémie-reperfusion), un état de choc quel que soit son étiologie ou son type. Le nouveau médicament peut aussi être utilisé chez des patients présentant une défaillance viscérale. Le patient peut en outre être atteint 10 d'une hépatopathie alcoolique, d'une cirrhose, quelle que soit son origine, d'une anorexie, d'une dénutrition, d'une malnutrition ou atteint du SIDA ou d'une pathologie inflammatoire chronique, notamment intestinale.

15 Selon un mode de mise en oeuvre préférentiel, le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg, de préférence 4 à 40 mg, d'équivalent sélénium atomique, durant le premier jour, et éventuellement le deuxième, le troisième et le quatrième jours du traitement.

20 De manière tout aussi avantageuse il est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique pendant 1 à 20 jours, et, préférentiellement, de 1 à 10 jours durant la suite du traitement, soit 0,025 à 1 mg/kg et, de préférence, 0,05 à 0,5 25 mg/kg.

La molécule contenant du sélénium peut être toute 30 molécule pharmacologiquement acceptable. Elle peut être un sel de sélénium, tel qu'un sélénite ou un sélénate du sélénium minéral, ou un sélénium organique, par exemple sélénocystéine, sélénométhionine, sélénodiglutathion, sélénométhyl sélénocystéine, diméthyl sélinoxyde, sélénocystamine, des levures sélénierées ou des dérivés de synthèse chimique contenant un ou plusieurs atomes de sélénium. Elle est préférentiellement du sélénite de sodium.

Il est possible et parfois même avantageux, d'associer au cours de l'utilisation du sélénium telle que proposée par l'invention, des formes différentes de sélénium, en particulier durant la phase où de très fortes doses sont administrées (de 5 0,025 ou 0,05 à 1 mg/kg).

Le sélénite de sodium est la forme préférée mais d'autres formes de sélénium peuvent être utilisées en association, telles que la sélénocystéine, le sélénodiglutathion ou d'autres composés séléniums.

10 La mise en oeuvre d'un mélange de divers composés séléniums peut permettre de moduler plus spécifiquement tel ou tel aspect de la réaction de l'organisme au cours d'un SIRS sévère en tirant ainsi profit de l'effet d'un composé sélénium présent dans le mélange sur l'aspect spécifique à traiter: stress oxydatif, synthèse du NO, activation du NFkB et d'autres facteurs transcriptionnels, sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires, d'adhésines, activation de différentes cascades (acide arachidonique, coagulation, complément ...), activation des polynucléaires et des autres 15 cellules phagocytaires, résistance initiale à l'apoptose de ces cellules phagocytaires, apoptose endothéiale et tissulaire viscérale secondaire. Par exemple, si le sélénite de sodium semble le plus approprié de façon générale, dans le contrôle de certaines composantes de la réaction inflammatoire 20 systémique comme, notamment, pour moduler l'action sur l'apoptose, il est possible de lui associer d'autres composés séléniums.

30 Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, le demandeur est d'avis que le sélénium agit sur des sites cibles tels que la glutathion peroxydase et la sélénoprotéine P (paroi des vaisseaux), de telle manière à diminuer drastiquement, aux quantités d'équivalent sélénium atomique quotidiennes selon l'invention, les effets délétères et le 35 niveau des espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species ou ROS), et donc les conséquence, d'un stress

oxydatif et le stress oxydatif excessif pour le patient ou l'animal. Le demandeur pense aussi que le sélénium permet une modulation de la concentration de peroxydes intracellulaires, notamment par son action sur la glutathion peroxydase, induisant une limitation de l'activation de certains facteurs de transcription, et notamment le facteur NFKB, ce qui pourrait conduire à une diminution de la production de NO synthase et de certaines cytokines telle que l'IL-6.

10 En outre, le demandeur pense, sans vouloir être lié par une telle théorie, que le sélénium à très fortes doses induit une apoptose significative de certaines cellules impliquées dans la réponse inflammatoire de l'hôte, notamment les polynucléaires neutrophiles ou par modification de leur cycle 15 cellulaire. Ces actions sur ces cellules sont de nature à réduire considérablement l'état inflammatoire du patient ou de l'animal, du moins aux fortes doses quotidiennes d'équivalent sélénium atomique préconisées. A l'inverse, à doses plus modérées bien qu'encore élevées au regard des doses 20 considérées comme utilisables actuellement, notamment dans une situation de stress oxydatif, le sélénium peut diminuer l'apoptose délétère des états inflammatoires sévères (cellules endothéliales, cellules tissulaires viscérales), ceci, en particulier, par la diminution du stress oxydatif extra- et intra-cellulaire qu'il réalise.

25 Egalement, lorsque les composés sélénierés sont utilisés conformément à l'invention, ils peuvent exercer, lorsqu'ils sont administrés à très forte dose, une action directe antibactérienne (bactéricide), antiparasitaire, antivirale ou antifongique.

30 En conséquence, un médicament selon l'invention contiendra avantageusement, en association avec une quantité thérapeutiquement efficace de la (ou des) molécule(s) contenant du sélénium, une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé capable 35

d'inhiber le métabolisme oxydatif ou de diminuer la réaction inflammatoire.

L'invention a donc en outre pour objet l'utilisation d'au moins une molécule de sélénium telle que définie 5 précédemment, en association avec une quantité efficace d'au moins un composé non sélénisé inhibiteur du métabolisme oxydatif ou s'opposant aux conséquences du stress oxydatif ou inhibiteur de la réaction inflammatoire.

Divers composés inhibiteurs du métabolisme oxydatif ou 10 renforçant les défenses de l'organisme contre le stress oxydatif peuvent être utilisés, dans un médicament selon l'invention, en association avec au moins une molécule contenant du sélénium.

Selon un premier aspect, un médicament selon 15 l'invention comprend, en association avec la ou les molécules contenant du sélénium, de la vitamine E, associée éventuellement à de la vitamine C, participant à la protection des membranes contre le stress oxydatif, un précurseur du glutathion, connu dans l'état de la technique, comme la N-acétyl cystéine, le glutathion régénérant la glutathion peroxydase sous sa forme réduite.

Selon un second aspect, le médicament contient un chélateur du fer, comme la desferioxamine, susceptible de diminuer la production de peroxydes. La desferioxamine est 25 avantageusement présente dans le médicament pour une dose quotidienne comprise entre 5 et 100 mg/kg. Le médicament peut contenir également un chélateur du cuivre, pour exercer le même effet.

Selon un troisième aspect, un médicament selon 30 l'invention contient, en association avec la ou les molécules contenant du sélénium, une quantité thérapeutiquement efficace de zinc ou de cuivre.

Selon un quatrième aspect, le chélateur du cuivre et le cuivre sont inclus séparément dans un médicament selon 35 l'invention, pour une utilisation décalée dans le temps.

Avantageusement, une association de la ou des molécules contenant du sélénium avec un chélateur du cuivre est utilisée en début de traitement, puis une association de la ou des molécules contenant du sélénium et le cuivre est mise en oeuvre pour la suite du traitement.

Un tel médicament peut comprendre, outre la ou les molécules contenant du sélénium, de la vitamine E, de la vitamine C ou du zinc, ou toute autre molécule possédant une action antioxydante, et présentant une compatibilité pharmacologique avec la molécule contenant du sélénium. L'addition de ces vitamines ou de ce métal permet de potentialiser l'effet du sélénium.

A titre indicatif, un médicament, ou une composition pharmaceutique, peut présenter une quantité de vitamine E associée éventuellement à de la vitamine C pour une dose quotidienne comprise entre 20 et 2000 mg pour chacune de ces vitamines.

Un médicament ou une composition pharmaceutique selon l'invention peut en outre contenir du zinc pour une dose quotidienne comprise entre 5 et 50 mg, ou tout autre oligo-élément essentiel.

Avantageusement, le médicament comprendra du cuivre pour une dose quotidienne comprise entre 1 et 10 mg/kg.

Avantageusement, le médicament comprendra de la N-acétyl cystéine pour une dose quotidienne comprise entre 50 et 500 mg/kg/j.

De préférence, le médicament comprendra un composé inhibiteur de la réaction inflammatoire, par exemple de l'or pour une dose quotidienne comprise entre 25 et 300 mg/kg.

En cas d'insuffisance rénale, l'administration d'un chélateur à élimination urinaire, comme la desferioxamine, sera préférentiellement combinée à une épuration extra-rénale par hémodialfiltration continue ou encore par hémodialyse prolongée.

Selon un cinquième aspect, un médicament selon l'invention comprend plusieurs composés choisis parmi les composés inhibiteurs du métabolisme oxydatif et les composés diminuant ou inhibant la réaction inflammatoire.

5 De manière préférentielle, le médicament est mis sous une forme pharmaceutique injectable, perfusable ou pour administration entérale. Il peut être mis néanmoins sous toute autre forme permettant l'administration de la ou des molécules contenant du sélénium, et un traitement efficace du
10 SIRS.

Ce médicament peut être administré par voie parentérale, de préférence intraveineuse, également sous-cutanée, intramusculaire, ainsi qu'également par voie intrapéritonéale, entérale ou orale.

15 Ce médicament est préférentiellement destiné à un traitement curatif. Il peut néanmoins être administré de manière préventive, en particulier avant une intervention chirurgicale lourde, notamment de chirurgie vasculaire, afin de limiter le stress oxydatif.

20 Un tel médicament ou composition pharmaceutique peut contenir, outre la ou les molécules contenant du sélénium, des excipients pharmaceutiquement compatibles. Sous la forme d'une perfusion, il peut comprendre entre environ 1,3 mg/l et 800 mg/l d'équivalent sélénium atomique.

25 La présente invention est illustrée, sans pour autant être limitée, par les exemples qui suivent.

EXAMPLE 1

30 Un patient de 51 ans, 75 kg, éthylique chronique sans antécédent de décompensation ictéroascitique, hémorragique ou encéphalopathique, est admis en réanimation en postopératoire d'une péritonite purulente généralisée sur perforation colique au décours d'une poussée de sigmoïdite diverticulaire.

35 Son état hémodynamique initial est conservé sous remplissage. Il est intubé-ventilé sous sédation avec une

FiO₂, un peu augmentée, à 50%. Il existe une insuffisance rénale modérée. Une antibiothérapie empirique adaptée a été débutée, antibiothérapie qui sera modifiée à 48 heures au vu des antibiogrammes. A 24 heures ses indices de gravité sont 5 IGS II 29, APACHE II 17 et le SOFA score est à 5. Un jour après l'opération, le tableau s'aggrave rapidement avec installation d'un état de choc avec une acidose lactique à 5 µmol/l nécessitant la mise sous DOPAMINE puis rapidement sous NORADRENALINE jusqu'à 4 mg/h (soit 0,9 µg/kg/min). Il 10 existe une aggravation de son état respiratoire nécessitant l'augmentation de la FiO₂ en raison de l'installation d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRAA). Dès que la nécessité d'administration de NORADRENALINE a 15 été ressentie, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium atomique sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium atomique pendant 10 jours.

20 Ce traitement a permis de limiter l'importance de cet état de choc vasoplégique, évitant de ce fait un décès précoce. De même ce traitement a permis de limiter l'importance des défaillances viscérales. L'évolution a été marquée par la survenue d'une insuffisance rénale à diurèse 25 conservée, mais ne nécessitant pas de dialyse. Une ventilation à FiO₂ 70% a été très transitoirement nécessaire en raison d'un SDRAA rapidement résolutif. L'administration de NORADRENALINE a été progressivement arrêtée en trois jours. L'acidose lactique a rapidement régressé. Il n'est pas 30 survenu de coagulation intravasculaire disséminée, le taux de plaquettes est toujours resté supérieur à 150000 plaquettes/mm³. En postopératoire aucun épisode d'infection nosocomial ne sera constaté, en particulier il n'est pas survenu de pneumopathie nosocomiale. Il n'est pas survenu

non plus de complication abdominale. Ce patient a quitté la réanimation 10 jours après l'opération.

Il est revu en consultation 3 mois après. Il a alors repris son activité professionnelle et son mode de vie habituel.

5 **EXEMPLE 2:**

Une patiente de 35 ans, dépressive, anorexique, 51 kg pour 1m 75, est admise pour un diagnostic de tentative de suicide médicamenteuse avec ingestion d'une grande quantité d'analgésique et de sédatifs. Le diagnostic est rapidement 10 redressé pour une péritonite purulente généralisée par perforation gastrique sur ulcère. Elle est transférée en réanimation en postopératoire. Il existe d'emblée un état de choc nécessitant un remplissage et l'introduction de catécholamines par NORADRENALINE et DOBUTAMINE; 15 acidose lactique à 6 $\mu\text{mol/l}$. Une antibiothérapie à visée antibactérienne et antifongique est poursuivie. La diurèse est maintenue sous diurétiques. Une heure après le début de l'administration de NORADRENALINE, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à 20 raison de 4 mg d'équivalent sélénium sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium/j pendant 10 jours. A la 24ème heure la valeur de ses indices de gravité seront IGS II 44, APACHE II 35. Le SOFA score sera de 8.

25 L'évolution est favorable initialement avec régression de l'état de choc en 24 heures. Pas de défaillances viscérales importantes, reprise de la diurèse, (clearance de la créatinine à 40), ventilation en FiO_2 60%, sans PEP (pression expiratoire positive), pas de trouble important de la 30 coagulation en dehors d'un TP à 50%. Survenue de deux épisodes d'atélectasie nécessitant une fibroaspiration. Une alimentation entérale précoce a été instituée.

Huit jours après l'opération on observe la persistance 35 d'un écoulement purulent par les drains. Au scanner abdominal il existe une collection sous-hépatique, sans

épanchement péritonéal libre. Une ponction sous scanner permettra de drainer cette collection. Mise en évidence à la bactériologie, sur du pus franc, de colonies d'*Hafnia alvei* et de *Candida albicans*; adaptation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme.

Douze jours après l'opération, une pneumopathie nosocomiale à Streptocoque alpha hémolytique survient (diagnostic par fibroscopie avec réalisation d'une brosse télescopique protégée et d'un lavage bronchoalvéolaire). Une 10 antibiothérapie empirique à visée cocci gram positif est instaurée, puis adaptée à l'antibiogramme. L'extubation sera réalisée 20 jours après l'opération. Une kinésithérapie prolongée sera nécessaire pour éviter une réintubation.

Cette patiente est transférée en centre de convalescence pour poursuite de la rénutrition au 35 ème 15 jour. Elle est revue en consultation à 3 mois. On observe une reprise de poids, avec un poids de 56 kg. Une psychothérapie a été débutée.

EXAMPLE 3

Un patient de 57 ans, présentant une intoxication alcoololo-tabagique importante (vin plus d'un litre par jour, tabac 2 paquets par jour), une BPCO insuffisance respiratoire chronique, une artérite des membres inférieurs stade II et une altération de l'état général depuis plusieurs mois avec une 20 toux productive, est transféré en réanimation après un court séjour en médecine. Il existe à son admission une détresse respiratoire nécessitant une intubation-ventilation de sauvetage. Les gaz du sang confirmeront l'acidose respiratoire majeure. Ce patient est fébrile. Il existe une 25 hyperdeucocytose à 24000 leucocytes dont 88% de polynucléaires. La tension est stable sous remplissage, toutefois on observe des marbrures des genoux. Il n'existe pas de trouble de la coagulation ni d'insuffisance rénale. A la 30 24ème heure l'IGS II est de 41, l'APACHE II de 26, et le SOFA score à 8. Les prélèvements pulmonaires par brosse 35

télescopique protégée et lavage broncho-alvéolaire confirmeront le diagnostic de pneumopathie communautaire: 47% de cellules infectées, *Haemophilus influenza* β -lactamase négatif et streptocoque anginosis sauvage. Une 5 antibiothérapie a été instituée immédiatement qui s'avérera être efficace sur ces germes. Au scanner thoraco-abdominal, il existe une volumineuse collection liquidienne au sein du parenchyme pulmonaire de la base droite, semblant se fistuliser en pleural avec une pleurésie. Par ailleurs, le 10 scanner abdominal constate l'existence d'un anévrisme thrombosé de l'aorte abdominal sous rénal.

L'évolution immédiate est marquée par l'aggravation rapide de son état respiratoire avec nécessité d'une ventilation en FiO_2 100%, PEP8. Par ailleurs, un remplissage 15 très important est nécessaire sous couvert de mesure de pression par cathétérisme droit. De la DOPAMINE doit être introduite à raison de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Au bout de 8 heures d'administration de DOPAMINE, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison 20 de 4 mg d'équivalent sélénium sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium par jour pendant 10 jours.

Après augmentation de la DOPAMINE à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et 25 adjonction d'ADRENALINE à 1 mg/h, le tableau hémodynamique semble alors se stabiliser. L'hyperlactatémie augmente parallèlement jusqu'à 10 $\mu\text{mol/l}$, puis diminue à partir du deuxième jour. L'évolution vers un état de choc fatal peut ainsi être évité. Sur le plan respiratoire, un traitement 30 par monoxyde d'azote (NO) est débuté à 10 ppm. La diurèse est maintenue sous diurétique. Il existe une thrombopénie à 7500 plaquettes/ mm^3 associée à un allongement des temps de coagulation et une augmentation des PDF (produits de dégradation de la fibrine) témoignant d'une CIVD modérée. 35 Un drainage de la pleurésie purulente a été institué.

A partir du deuxième jour on constate une amélioration progressive du tableau tant sur le plan respiratoire qu'hémodynamique. Le drainage permet une évacuation complète de la pleurésie avec un drainage de l'abcès pulmonaire. Le sevrage en catécholamine est obtenu au cinquième jour. L'extubation est réalisée au dixième jour. Ce patient sera retransféré au quinzième jour en pneumologie pour la poursuite de l'exploration et de la prise en charge de son insuffisance respiratoire.

10 Ce patient est revu en consultation 3 mois après. Un abcès dentaire a été traité. Une réinsertion professionnelle est en cours. Ce patient n'a pas d'oxygénation à domicile.

15 Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus sur une grande série, montrant une amélioration nette du pronostic des patients traités par du sélénium à forte dose par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

20 On entend par IGS II, l'indice de gravité simplifié II défini par LE GALL et al. en 1993 (A New Simplified Acute Physiology Score [SAPS II] Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA, 1993; 270:2957-2963), par APACHE II, (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) l'indice de gravité défini par W.A. KNAUS et al. (APACHE II: A severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985; 13: 818-829), et par SOFA score, le score 25 de défaillance viscérale défini par JL VINCENT et al. (The SOFA [Sepsis-related Organ Failure Assessment] score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1995; 22:707-710).

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines.
10
2. Utilisation d'au moins une molécule contenant du sélénium pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne de 2 à 80 mg environ d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, au début du traitement, puis à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,000625 à 0,025 mg/kg, dans la suite du traitement.
15
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 dans laquelle le médicament est destiné au traitement d'états infectieux aigus sévères, tels que des péricardites, des pneumopathies, des méningites et des septicémies bactériennes en état de choc septique.
20
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 pour le traitement d'états infectieux sévères qu'ils soient d'origine bactérienne, parasitaire, fongique ou virale et, de façon générale, toute affection s'accompagnant d'une réaction immuno-inflammatoire importante avec notamment élévation des cytokines circulantes, mais aussi plus localisée telle la polyarthrite rhumatoïde en poussée.
25
5. Utilisation du médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement de l'homme ou de l'animal, les doses par kg étant, chez l'animal, modulées
30

selon la dose léthale 50% (DL 50) de l'espèce par rapport à celle de l'espèce humaine.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le médicament est fabriqué afin 5 d'aboutir à une dose quotidienne de 2 à 80 mg environ d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, durant le premier jour et éventuellement le deuxième, le troisième et le quatrième jour du traitement.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 précédentes dans laquelle le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique, soit d'environ 0,000625 à 0,025 mg/kg, pendant de 1 à 20 jours durant la suite du traitement.

15 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes selon laquelle une des molécules contenant du sélénium est le sélénite de sodium.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle plusieurs molécules contenant du 20 sélénium sont utilisées simultanément pour moduler plus précisément différents compartiments de la réaction inflammatoire systémique.

10. Utilisation selon la revendication 9 dans laquelle lesdites molécules sont une ou plusieurs des molécules suivantes: un sel de sélénium, tel qu'un sélénite ou un sélénate du sélénium minéral, ou un sélénium organique; par exemple 25 sélénocystéine, sélénométhionine, sélénodiglutathion, sélénométhyl sélénocystéine, diméthyl sélinoxyde, sélénocystamine, des levures sélénierées ou des 30 dérivés de synthèse chimique contenant un ou plusieurs atomes de sélénium, la molécule préférée étant le sélénite de sodium.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le médicament est sous une forme administrable par voie 35

parentérale, de préférence intraveineuse, et également sous-cutanée, intramusculaire ainsi que intrapéritonéale, entérale ou orale, et avantageusement sous une forme pharmaceutique injectable ou perfusable ou à administration entérale.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament contient au moins un composé associé non sélénié inhibiteur, ou diminuant les conséquences, du métabolisme oxydatif ou inhibiteur de la réaction inflammatoire.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé associé non sélénié inhibiteur du métabolisme oxydatif est choisi parmi un précurseur du glutathion, un chélateur du fer, un chélateur du cuivre, du cuivre, ou du zinc, la vitamine E et éventuellement la vitamine C.

14. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la réaction inflammatoire est l'or.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament contient un oligo-élément essentiel autre que le sélénium ou ceux énoncés précédemment (Cu, Zn).

16. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de molécule(s) contenant du sélénium correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 80 mg d'équivalent sélénium atomique soit d'environ 0,025 à 1 mg/kg, et des excipients pharmaceutiquement compatibles.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé associé non sélénié inhibiteur ou diminuant les conséquences du métabolisme oxydatif ou inhibiteur de la réaction inflammatoire.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce que le composé associé non sélénié est choisi parmi la vitamine E et éventuellement la vitamine C, un précurseur du glutathion, un chélateur du fer, un chélateur du cuivre, du cuivre, ou du zinc.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la réaction inflammatoire est de l'or.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, caractérisée en ce qu'elle contient un oligo-élément essentiel autre que le sélénium ou ceux cités précédemment (Zn, Cu).

21. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme injectable, perfusable, à administration parentérale, préférentiellement intraveineuse (également sous-cutanée ou intramusculaire), mais aussi intrapéritonéale, entérale ou orale.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 21, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une perfusion comprenant entre environ 1,3 et 800 mg d'équivalent sélénium atomique par litre.